



کاربرد نانوذرات در تشخیص و توسعه دارورسانی در بهبود اسکیزوفرنی: یک مقاله مروری

بیتا سادات حسینی نژاد^۱

۱- دانشجوی کارشناسی، bita_hosseininejad1450@yahoo.com

خلاصه

اسکیزوفرنی یکی از ۲۵ بیماری اصلی در بیماری‌های جهانی است که بسیاری از سال‌های زندگی فرد مبتلا در برمی‌گیرد و فشارهای عاطفی و اقتصادی زیادی را فرد بیمار و نیز بر جامعه تحمیل می‌کند. برای درمان این بیماری، از روش‌های متعددی برای درمان بیماران به ویژه استفاده از داروهای معمولی و غیر معمول استفاده شده است. با این حال، اسکیزوفرنی به دلیل داشتن ویژگی چند عاملی و همین‌طور مقاومت بیمار، هنوز یک بیماری دشوار در تشخیص و درمان است. بنابراین، باید استراتژی‌های جدید برای تشخیص و بهبود و نیز بهینه‌سازی اثربخشی و همچنین کاهش عوارض جانبی مورد تحقیق و بررسی قرار گیرد. نانو پزشکی سعی در توسعه عوامل مولکولی کم‌وزن برای درمان بیماری‌ها از طریق استفاده از حامل‌هایی در مقیاس نانو است. در میان نانوپزشکی، نانوروانپزشکی به طور خاص و ویژه به نقش بالقوه نانوتکنولوژی در حل مشکلات بیماری‌های روانپزشکی می‌پردازد. بنابراین، هدف از این مقاله ارائه نمای کلی از وضعیت نانوروانپزشکی در تشخیص اسکیزوفرنی و دارورسانی به منظور درمان این بیماری است.

کلمات کلیدی: نانوذرات، نانو روانپزشکی، اسکیزوفرنی، دارورسانی

۱. مقدمه

در طول دو دهه گذشته، توسعه سریع نانوپزشکی فرصت‌های جدیدی را در طراحی و ارزیابی استراتژی‌های درمانی جدید برای چندین بیماری عصبی و روانپزشکی ارائه کرده است. نانوذرات با اندازه تقریبی بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر، در برخی شرایط توانایی عبور از بسیاری از موانع بیولوژیکی مانند سد خونی مغزی (BBB) را دارند. این توانایی آنها را به عنوان نشانگرهای بالقوه بسیار مؤثر بافت مغزی پاتولوژیک و همچنین حامل‌های دارو قابل استفاده می‌کند. بسیاری از نانوذرات دارای سطح وسیعی هستند که آنها را قادر می‌سازد بخشی جدایی‌ناپذیر از سیستم‌های موثر دارورسانی باشند. بسیاری از مطالعات تجربی تاکنون بر روی کاربردهای این نانومواد در درمان تومورهای مغزی خاص متمرکز شده‌اند، اگرچه بسیاری از شرایط عصبی دیگر نیز ممکن است پتانسیل بالایی در طراحی درمان مبتنی بر نانو داشته باشند [۱ و ۲]. روانپزشکی تخصص پزشکی است که به تشخیص، درمان و پیشگیری از اختلالات روانی اختصاص دارد. بیماری‌های روانی طیف وسیعی از شرایط پزشکی را شامل می‌شود که بر افکار، احساسات، رفتار و رابطه با دیگران تأثیر می‌گذارد. بیماری‌های روانی اغلب نادیده گرفته می‌شوند یا به دلیل تأثیر اندک آنها بر مرگ و میر نسبت ۰.۵٪ به کل سال‌های از دست رفته زندگی در مقایسه با سایر بیماری‌ها، مانند بیماری‌های قلبی عروقی (۱۵.۹٪)، نوزادان (۱۱.۲٪) و سرطان (۱۰.۷٪) فراموش می‌شوند [۳].



اسکیزوفرنی یک بیماری مزمن است که به طور قابل توجهی بر شناخت، عملکرد اجتماعی و توانایی کار تأثیر می‌گذارد و با سه دسته اصلی از علائم مشخص می‌شود: مثبت (مانند هذیان یا توهم)، منفی (مانند طفره رفتن و کناره‌گیری اجتماعی) و شناختی (مانند اختلال در کار و حافظه). اسکیزوفرنی یک بیماری چند عاملی در نظر گرفته می‌شود، زیرا هم عوامل ژنتیکی و هم رشدی و محیطی می‌تواند منجر به این بیماری شود. با این حال، به دلیل اثربخشی ضعیف داروها و این واقعیت که تخمین زده می‌شود ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران به درمان مقاوم هستند، تنها ۴۰ درصد از بیماران اسکیزوفرنی به طور موثر به درمان سنتی پاسخ می‌دهند [۴]. علاوه بر این، توسعه داروهای جدید برای اسکیزوفرنی محدودیت‌هایی دارد زیرا داروهای فعلی برای درمان اسکیزوفرنی اثرات متقابل غذایی دارند در نتیجه دوره استفاده از آنها را محدود می‌کنند. بنابراین، استراتژی‌های جدیدی برای درمان بیماران اسکیزوفرنی برای بهینه‌سازی درمان‌های فعلی و کاهش عوارض جانبی آنها در حال توسعه است. در میان این استراتژی‌های جدید، فناوری نانو در سال‌های اخیر توجه بیشتری را به خود جلب کرده است.

۲. نانو روانپزشکی در تشخیص اسکیزوفرنی

از آنجایی که تشخیص اسکیزوفرنی نسبتاً پیچیده است و تشخیص آن به دلیل پیچیدگی‌های بیماری چالش برانگیز است، ممکن است زمینه تحقیقاتی روانپزشکی نانو به تشخیص بیماری کمک کند.

۱.۲. تشخیص اسکیزوفرنی بر اساس دوپامین

دوپامین یکی از مهم‌ترین انتقال‌دهنده‌های عصبی در نظر گرفته می‌شود، زیرا نقش ارزشمندی در عملکرد سیستم عصبی مرکزی، هورمونی و کلیوی دارد. بنابراین، اختلالات در سطح دوپامین به طور مستقیم با اختلالات عصبی، مانند اسکیزوفرنی، پارکینسون، بیماری‌های آلزایمر و هانتینگتون، سندرم تورت و صرع در ارتباط است. این به عنوان فرضیه دوپامین شناخته می‌شود و یکی از بادوام‌ترین فرضیه‌ها در روانپزشکی است. جالب توجه است که تنظیم دوپامین به عنوان درمان اسکیزوفرنی با محاصره گیرنده‌های دوپامین توسط داروهای ضد روان‌پریشی استفاده می‌شود. بنابراین، تعیین سطح دوپامین ممکن است برای تشخیص و درمان اسکیزوفرنی حیاتی باشد [۵]. روش‌های زیادی برای تشخیص دوپامین وجود دارد، مانند الکتروفورز، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) و نورتابی شیمیایی. با این وجود، تشخیص اسکیزوفرنی در نمونه زمان بر است [۶]. بنابراین، استراتژی‌های جدیدی برای تشخیص دوپامین به منظور کاهش این محدودیت‌ها مورد نیاز است.

مواد در محدوده نانومتری در مقایسه با همتایان توده خود دارای خواص متفاوتی هستند، مانند افزایش واکنش پذیری و مساحت سطح و کاهش مقاومت حرارتی [۷]. به خصوص برای تعیین کمیت دوپامین و سروتونین، به نظر می‌رسد نانوذرات فلزی برای این کار بهتر از نانوذرات آلی هستند. از آنجایی که عملکرد الکتروشیمیایی خوبی را در جهت تشخیص دوپامین ارائه می‌دهند، مانند حساسیت بالا، گزینش پذیری خوب و حد تشخیص پایین، بنابراین، استفاده بیشتر از نانوذرات فلزی نسبت به نانوذرات آلی مناسب‌تر هستند [۸، ۹]. با این حال، هنوز اطلاعات کمی در مورد چگونگی افزایش حساسیت دوپامین و سروتونین توسط این نانو آشکارسازها وجود دارد.



جالب توجه است که این قابلیت‌های سنجش بالاتر نانوذرات فلزی را می‌توان با این واقعیت نشان داد که نانوذرات طلا کونژوگه شده با ورق‌های ترکیبی پلی پیرول/اکسید گرافن کاهش یافته، کمترین محدوده خطی (۱/۰-۵۰۰۰ نانومولار) و حداقل سطوح تشخیص دوپامین (۱۸/۲۹pM) را ارائه می‌کنند [۱۰].

لی و همکاران، یک میکروکانتیلور^۱، یک مبدل نانوتکنولوژیکی ساخت که سیگنال‌های الکترونیکی را هنگام تعامل آنالیت‌ها با سطح خود منتشر می‌کند. آپتامرها که الیگونوکلتوتیدهای تک رشته‌ای هستند، قادر به اتصال به سطح میکروکانتیلور اند. با این حال، از آنجایی که دوپامین دارای وزن مولکولی کم و ساختار شیمیایی ساده است، تشخیص دوپامین تنها با تنظیم آپتامر-کانتیلور برای تعیین دقیق مقدار انتقال دهنده عصبی مشکل وجود دارد. برای حل این مشکل، محققان از نانوذرات طلای کونژوگه شده با الیگونوکلتوتیدها به عنوان تقویت کننده ی سیگنال استفاده کردند. در این روش، الیگونوکلتوتید متصل به نانوذرات طلا یک توالی مکمل از آپتامرها بود. بنابراین، در ابتدا، نانوذرات طلا کونژوگه شده با الیگونوکلتوتید به صورت ترکیبی به آپتامر روی سطح میکروکانتیلور ارائه شد. در حضور دوپامین، آپتامرها نانوذرات طلا را آزاد می‌کنند و به دوپامین متصل می‌شوند. نانوذرات طلا غیر مزدوج در اندازه حدود ۱۲ نانومتر بودند در حالی که نانوذرات طلا کونژوگه شده با الیگونوکلتوتید حدود ۲۵ نانومتر هستند که نشان‌دهنده ترکیب بین اولیگونوکلتوتیدها و نانوذرات است. با استفاده از این استراتژی، نویسندگان حساسیت میکروکانتیلور را در مقایسه با سیستم بدون نانوذرات ۱۵ برابر افزایش دادند [۶].

ایساریا و همکاران، روش تشخیص دوپامین را با استفاده از نانوذرات طلا با پوشش L-هیستیدین، نانو نقره و نانوذرات طلا-نقره توسعه دادند. این نانوذرات فلزی با دوپامین برهمکنش می‌کنند که می‌تواند با تغییر رزونانس پلاسمون سطحی (SPR) نانوذرات شناسایی شود. میانگین قطر یافت شده برای نانوذرات نقره و نانوذرات طلا و نانوذرات نقره-طلا با پوشش L-هیستیدین به ترتیب ۱۱ نانومتر، ۵ نانومتر و ۶.۵ نانومتر بود. پس از شناسایی نانوذرات، محققان به شناسایی دوپامین پرداختند. با تجزیه و تحلیل طیف UV-vis، آن‌ها یک ارتباط مستقیم بین طول موج و جذب با غلظت دوپامین پیدا کردند که می‌تواند برای تشخیص دوپامین در محدوده ۱۰-۲۵ میکرومولار استفاده شود [۱۱]. لنگ و همکاران، ۳۵ یک آرایه رنگ سنجی بر اساس نانوذرات طلا برای تشخیص دوپامین در سرم و ادرار به دست آوردند. جالب توجه است که تشخیص دوپامین می‌تواند با چشم غیرمسلح، با محدودیت تشخیص ۱۰۰ نانومتر در آب Milli-Q، و یا با طیف سنجی UV-vis، با حد پایین تشخیص در آب Milli-Q (۳۳ نانومتر) و موارد دیگر انجام شود. همچنین مشخص شد که کاوشگرها برای تشخیص در بین ۲۲ زیست مولکول و یون در غلظت ۱۰۰۰ نانومولار دوپامین، انتخابی هستند [۱۲].

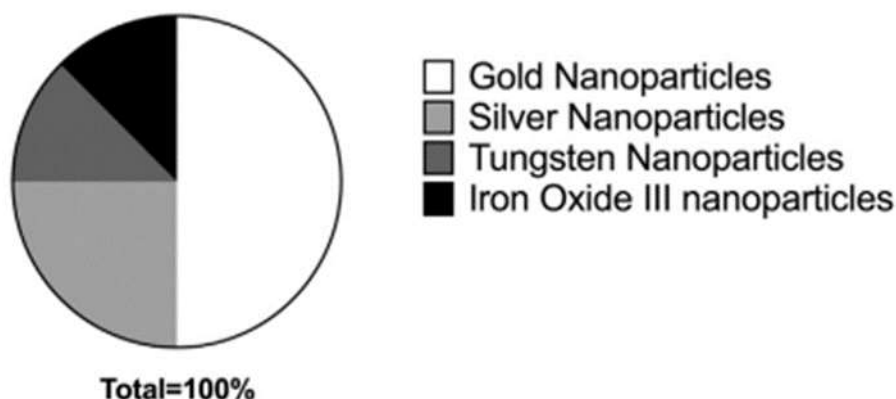
۲.۲. تشخیص بر اساس سروتونین

اگرچه فرضیه دوپامین علت علائم مثبت اصلی اسکیزوفرنی، به ویژه دوره های روان پریشی را توضیح می‌دهد، اما علائم منفی و شناختی این اختلال را روشن نمی‌کند. بر اساس این فرضیه، یکی از علل اصلی اسکیزوفرنی، افزایش سروتونین ناشی از استرس در مغز است که عملکرد نوروهای قشر مغز را مختل می‌کند. تشخیص سروتونین ممکن است یک ابزار پیش آگاهی خوب برای درمان اسکیزوفرنی باشد. شکل ۱ سهم نسبی انواع نانوذرات قابل استفاده برای تشخیص سروتونین را نشان می‌دهد. محققان دریافتند که در نیمی از مطالعات در این زمینه از نانوذرات طلا استفاده می‌کنند و هیچ کدام از آن‌ها از نانوذرات آلی استفاده نمی‌کنند. این ممکن است به این واقعیت مرتبط باشد که نانوذرات فلزی دارای خواص حسی الکتریکی-شیمیایی بهتری نسبت به نانوذرات آلی هستند.

^۱ microcantilever



آنی‌تا و همکاران محدوده شناسایی گسترده ای (۱۰ تا ۶۰۰۰۰۰ نانومولار سروتونین) با حد تشخیص پایین تر (۱.۴۲ نانومولار سروتونین) را ارائه کردند. این کار با پوشش دادن سطح الکترودهای کربن شیشه ای با نانوذرات تری اکسید تنگستن تابش شده با اشعه گاما به عنوان حسگر نانو انجام شد. نانوذرات تری اکسید تنگستن تابش شده با اشعه گاما با انتقال الکترون ها به مولکول های سروتونین و آزادسازی آب در این فرآیند، به عنوان اکسید کننده سروتونین عمل می کنند. سپس می توان از ولتا متری چرخه ای برای تشخیص واکنش ها در بافر فسفات سالیین استفاده کرد که با مقدار سروتونین در نمونه محدود می شود [۱۳].



شکل ۱- نموداری از نانوذرات به کار رفته در تحقیقات در زمینه تشخیص اسکیزوفرنی براساس سروتونین

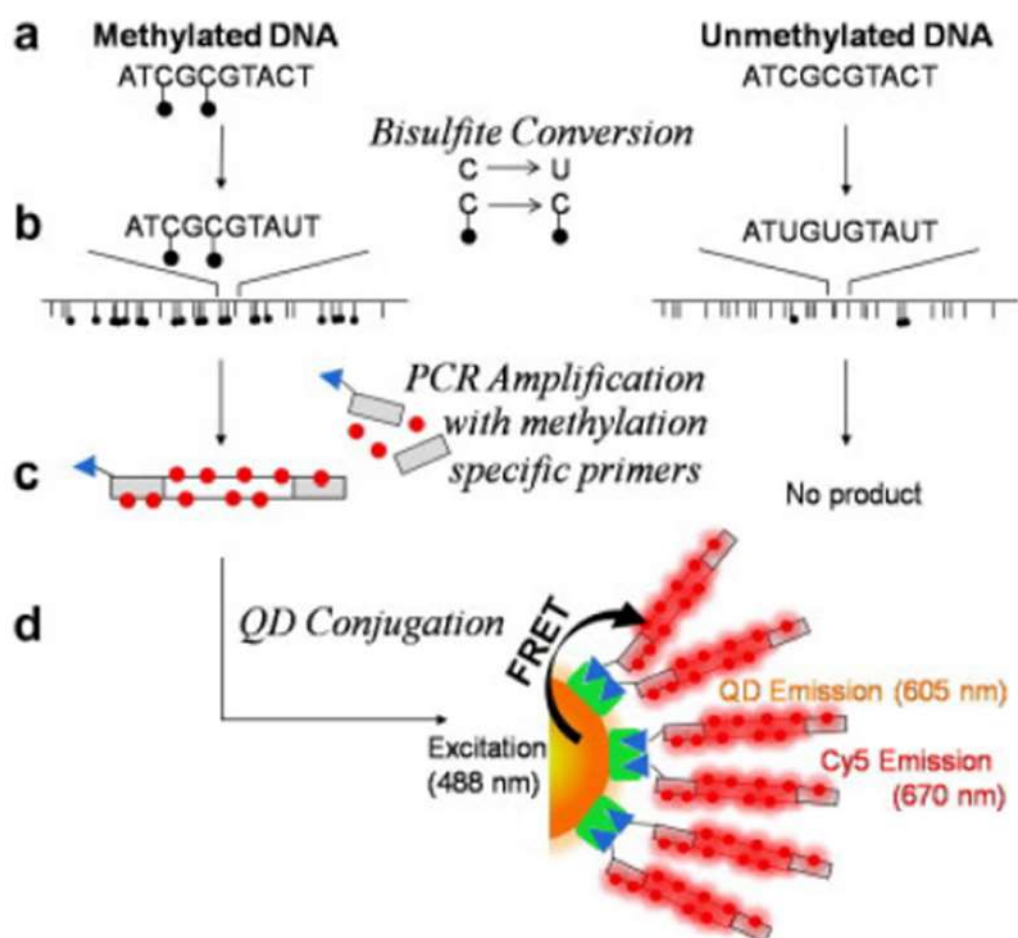
۳.۲. تشخیص اسکیزوفرنی براساس تغییرات اپی ژنتیکی در DNA ژنومی

به نظر می رسد که عوامل ژنتیکی و محیطی، مانند عوامل اپی ژنتیکی، در اسکیزوفرنی نقش دارند. در میان عوامل اپی ژنتیکی، متیلاسیون DNA یکی از تغییراتی است که به خوبی مشخص شده و پایدار است. مطالعات شیمابوکورو و همکارانش نقطه شروع کشف نشانگرهای متیلاسیون DNA در بیماران اسکیزوفرنی بود. آن ها نشان دادند که خون محیطی بیماران مرد اسکیزوفرنیک هیپومتیله شده بود [۱۴]. امروزه، تحقیقات دانشمندان بر پروفایل های متیلاسیون DNA مربوط به اسکیزوفرنی بر روی ژن های مرتبط با سیستم های مربوط به انتقال دهنده های عصبی خاص، مانند گاما آمینوبوتیریک اسید، گلوتامات، سروتونین و سیستم های دوپامین متمرکز شده اند.

در مطالعه ای نشان داده شده است که نقاط کوانتومی خاص متیلاسیون مرتبط با انتقال انرژی تشدید فلورسانس (FRET) می تواند وضعیت متیلاسیون یک مولکول DNA را تشخیص دهد (شکل ۲) به طور خلاصه، بی سولفیت سدیم برای تبدیل سیتوزین های متیله نشده به اوراسیل در حالی که سیتوزین های متیله در نمونه DNA تبدیل نشده باقی می ماند، استفاده شده است. با استفاده از پرایمرها برای PCR وابسته به متیلاسیون، ۵Cy-dCTP در سراسر نمونه DNA همراه با یک پرایمر فرورارد حاوی بیوتین ترکیب می شود. سپس از بیوتین برای جفت شدن با نقاط کوانتومی از طریق



میل ترکیبی بیوتین-استرپتاویدین استفاده می‌شود، بنابراین FRET در مکان‌های متیله ایجاد می‌شود. از سوی دیگر، DNA غیر متیله تکثیر نمی‌شود، در نتیجه هیچ کونژوگاسیون و بنابراین، FRET نمایش داده نمی‌شود. این تکنیک که انتقال انرژی رزونانس فلورسانس نقطه کوانتومی خاص متیلاسیون (MS-qFRET) نامیده می‌شود، حساسیت تشخیص و کمیت متیلاسیون را به دلیل نویز پس زمینه کم و سیگنال بالا که توسط نقاط کوانتومی FRET ارتقا می‌یابد، بهبود می‌بخشد [۱۵،۱۶].



شکل ۲- تصویر شماتیک تشخیص متیلاسیون از طریق MS-qFRET



۳. نانو دارو برای درمان اسکیزوفرنی

آنتی سایکوتیک ها دسته ای از داروها هستند که معمولاً برای درمان علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی استفاده می شوند. برخی از این داروها را می توان برای درمان بیماری های دیگر نیز استفاده کرد، مانند کلرپرومازین، که می تواند برای درمان فاز شیدایی اختلال دوقطبی نیز استفاده شود. اولین نوع آنتی سایکوتیک کشف شده (که آنتی سایکوتیک معمولی نیز نامیده می شود) بر روی سیستم دوپامینرژیک عمل می کند و گیرنده های دوپامین نوع ۲ (D_2) را در مغز مسدود می کند. با این حال، آنتی سایکوتیک های معمولی معمولاً عوارض جانبی (EPSE) ایجاد می کنند. در میان این EPSE، اختلالات حرکتی ناشی از دارو مانند پارکینسونیسم، دیستونی و لرزش برجسته ترین عوارض جانبی این دسته از داروها هستند [۱۷]. اخیراً، نسل دوم آنتی سایکوتیک (که آنتی سایکوتیک های آتیپیک نیز نامیده می شود) در دسترس قرار گرفته است. آنتی سایکوتیک های آتیپیک میل و اشغال کمتری با گیرنده های دوپامینرژیک و اشغال بالاتری برای گیرنده های سروتونینرژیک، در مقایسه با دارو های آنتی سایکوتیک های معمولی دارند [۱۸].

۱.۳ انتقال داروهای آنتی سایکوتیک معمولی

۱.۱.۳ کلرپرومازین

کلرپرومازین اولین آنتی سایکوتیک کشف شده است و به دلیل متابولیسم گذر اول آن در کبد، فراهمی زیستی کم ($30\% - 50\%$) را نشان می دهد. در مطالعه ای، محققان از مقادیر مختلف نانوذرات PLGA و همچنین از قدرت فراصوت برای تولید فرمول های مختلف استفاده کردند. راندمان کپسوله سازی این فرمول ها از 44.8% تا 71.0% متغیر بود، اما فرمول حاوی کمترین مقدار PLGA یک انتشار اولیه 90% از کلرپرومازین را در ۶ ساعت اول ارائه داد. سپس، مقدار باقیمانده ($\sim 10\%$ از بار کلرپرومازین) توسط یک انتشار تا ۴۸ ساعت آزاد شد. فرمولاسیون با مقادیر بالاتر نانوذرات PLGA همان اثر انفجار اولیه را نشان داد، اما اکثریت دارو ($70\%N$) در عرض ۱۶ ساعت آزاد شد. اگرچه انتشار انفجار در نانوذرات پلیمری PLGA به خوبی در این مطالعه مستند شده است ولی هیچ اتفاق نظری در مکانیسم اصلی آن به دست نیامده است [۱۹]. در مطالعه ی دیگری، محققان به طور سیستماتیک اثر انتشار انفجار در نانوذرات پلیمری PLGA را بررسی کردند. آنها دریافتند که به نظر می رسد مقدار و وزن مولکولی نانوذرات PLGA با افزایش رهش دارو انفجاری مرتبط است [۲۰]. با توجه به مکانیسم انتشار انفجار، هالایگا و همکارانش اینطور استدلال می کنند که pH محلول آبی حاوی دارو، ماتریس پلیمری پلی لاکتیک اسید در نانوذره را کاهش می دهد و اکثر نانوذرات را تخریب می کند. همچنین برخی از محققان استدلال می کنند که کارایی کپسولاسیون نقش مهمی در اثر انفجار در نانوذرات PLGA ایفا می کند، زیرا میزان انتشار اولیه، به توانایی ماتریس پلیمری برای حل شدن دارو در محیط آبی بستگی دارد، بنابراین آن را برای انتشار فوری غیرقابل دسترس می کند. آنها همچنین پیشنهاد می کنند که افزایش کارایی



کپسولاسیون کلرپرومازین باعث کاهش انتشار انفجار نیز می‌شود. در مورد تجزیه pH نانوذرات پلیمری، استفاده از انواع دیگر نانوذرات، مانند نانوذرات لیپیدی، می‌تواند انفجار انتشار جلوگیری کند، زیرا آنها در pH ۹ تا ۹ پایدار هستند [۲۱ و ۲۲].

۲.۱.۳. هالوپریدول

هالوپریدول یکی از پرمصرف‌ترین داروهای ضد روان‌پریشی معمولی است. با این حال، به دلیل اتصال بالای دارو به پروتئین پلاسما (۹۰٪)، نفوذ هالوپریدول در مغز کاهش می‌یابد، زیرا نشان داده شده است که دارو باید در حالت آزاد از سد خونی مغزی عبور کند. برای غلبه بر این اشکال، نانوذرات پلیمری عامل دار شده با مالیمید تشکیل شده توسط PLGA و آرایش شده با پلی اتیلن گلیکول (PEG-PLGA) و نانوذرات لیپید جامد (SLN) برای آزادسازی هالوپریدول ساخته شده است. اگرچه کارایی کپسوله‌سازی مشابهی توسط هر دو نانوذره بدست آمد (۷۳٪ تا ۸۲٪ برای PEG-PLGA و ۶۸٪ تا ۷۱٪ برای SLN)، دارو الگوهای انتشار متفاوتی را پیدا کرد. برای PEG-PLGA، تنها ۷۵ درصد از بار دارو در شرایط آزمایشگاهی پس از ۹۶ ساعت آزاد شد، در حالی که SLN آزادسازی آزمایشگاهی سریع‌تری را ارائه داد، با بیش از ۸۰ درصد از بار دارو در ۲۴ ساعت آزاد شد. با این حال، این تفاوت می‌تواند به دلیل مقادیر متفاوت هالوپریدول اضافه شده به هر دو نانو ذره باشد، زیرا ۱۴ برابر بیشتر هالوپریدول به فرمول SLN (۵۰ میلی گرم) نسبت به فرمول PLGA (۳۵ میلی گرم) اضافه شده است. سپس پس از آزادسازی ۸۰ درصد، SLN همچنان با ۱۰ میلی گرم دارو (۲۰ درصد از کل محموله SLN) باقی می‌ماند که هنوز بالاتر از فرمول PLGA است. قابل توجه است که فرمول SLN قادر به افزایش AUC هالوپریدول در مغز به ترتیب ۳۵ برابر و ۴۷ برابر در مقایسه با داروی آزاد مورد استعمال از طریق بینی و تزریق وریدی بود.

۳.۱.۳. پرفنازین

پرفنازین حلالیت آبی کم (Mg/ml) ۰/۱ (و فراهمی زیستی کم (۳۰٪-۵۰٪) به دلیل متابولیسم گذر اول در کبد دارد [۲۳]. [DDS-] نانوذرات برای تحویل پرفنازین ساخته شدند. نانوذرات Chi-DS راندمان کپسولاسیون بالاتری از بار داروی پرفنازین ارائه کردند (از ۷۳٪ تا ۸۹٪ از بار دارویی برای Chi-DS در مقایسه با ۳۹٪ تا ۷۱٪ از بار دارویی برای نانوذرات PLGA). هر دو سیستم یک رهاسازی انفجاری اولیه از دارو را به دنبال یک الگوی رهش پایدار ارائه کردند (۸۰٪ از بار دارو در ۲۰ ساعت اول و ۷۰٪ از بار دارو در ۸ ساعت اول برای نانوذرات PLGA و Chi-DS، به ترتیب).

جالب توجه است، افزایش مقدار PLGA همچنین باعث کاهش اثر انتشار ترکیدگی (۶۰٪ از بار دارو در ۲۰ ساعت اول) شد، که نشان‌دهنده مشکلی در حل کردن دارو در ماتریس پلیمری است، همانطور که در بخش کلرپرومازین قبلاً بحث شد. با توجه به نانوذرات Chi-DS، محققان استدلال می‌کنند که این انتشار انفجاری توسط نیروهای الکترواستاتیک ضعیفی انجام می‌شود که پرفنازین را روی سطح نانوذرات سولفات دکستران نگه می‌دارد. بنابراین، حل بهتر دارو در ماتریس سولفات کیتوزان-دکستران ممکن است از انتشار اولیه انفجار جلوگیری کند، زیرا آزادسازی دارو بیشتر به انتشار متکی است تا نیروهای الکترواستاتیک.



۲.۳. دارورسانی آنتی سایکوتیک غیر معمول

۱.۲.۳. کلوزاپین

کلوزاپین اولین و برجسته ترین آنتی سایکوتیک آتیپیک است [۲۴]. با این حال، به دلیل متابولیسم گسترده کبدی و کلیرانس متابولیک خون گسترده/نیمه عمر کم پلاسما، فراهمی زیستی ضعیفی را نشان می دهد، پس به دوزهای بالاتر نیاز دارد. برای غلبه بر این معایب، نانوذرات پلیمری PLGA [۲۵]، نانوکپسول پلی-ε-کاپرولاکتون (PCL) پوشش داده شده با پلی سوربات [۲۶] و نیز، از PLGA و پلی ال لیزین (PLL) با هسته امولسیون [۲۷] و (SLN) ساخته شده از تری گلیسرید (تریمریستین، تری پالمیتین یا تری استئارین)، فسفاتیدیل کولین و پولوکسامر [۲۸] برای تحویل کلوزاپین ساخته شده است. همه این نانو-DDS ها کارایی محصورسازی مشابهی را ارائه کردند (۹۳.۱۷٪ تا ۹۴.۷۴٪ برای PLGA، ۶۸.۰٪ تا ۹۵.۸٪ برای PCL و ۸۹.۷٪ تا ۹۷.۲٪ برای SLN) و مشخصات رهش پایدار مشابهی را ارائه کردند (از ۱۸٪ تا ۳۸٪ از بار دارو در ۳ روز اول و سپس رهش مداوم دارو تا ۵۴٪ تا ۸۰٪ در ۷ روز آینده، بسته به پلیمر ویسکوزیته برای PLGA، در حالی که SLN ۱۵٪ تا ۵۰٪ از محموله خود را در ۴۸ ساعت بسته به تری گلیسرید و مقدار پولومر ۱۸۸ استفاده شده آزاد می کند. متفاوت از آن ها، نانوذرات PCL آزادسازی اولیه کلوزاپین بالاتری را در ۱۲ ساعت اول نشان دادند (از ۳۴.۴٪ به ۴۷.۷٪ از بار). جالب توجه است که PLGA و پلی ال-لیزین (PLL) با ۲ لایه هیچ مقاومت انتشاری در برابر انتشار کلوزاپین نشان ندادند.

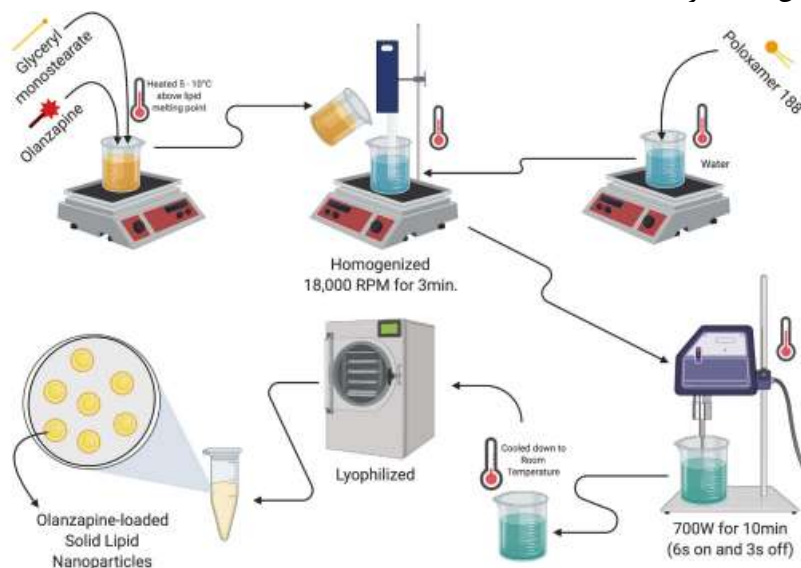
با این حال، افزایش لایه ها مقاومت آزادسازی کلوزاپین را نیز افزایش داد که نشان دهنده کاهش تخلخل نانوذرات به دلیل افزایش لایه ها است. با مطالعه بیشتر این فرمول ها در داخل بدن، نانو-DDS ها افزایش قابل توجهی در C_{max} کلوزاپین [۲۹]، AUC [۳۰]، نیمه عمر حذف [۲۵] و MRT [۲۵] در مقایسه با داروی آزاد نشان دادند.

۲.۲.۳. اولانزاپین

اولانزاپین حجم بالایی از توزیع (~ ۱۰۰۰ لیتر) و متابولیسم گذر اول کبدی گسترده را از طریق سیتوکروم P4۵۰ نشان می دهد، به حدی که تنها بخشی از دارو به بافت هدف خود می رسد. بنابراین، برای موثر بودن، دوزهای بالاتر اولانزاپین مورد نیاز است و در نتیجه عوارض جانبی زیادی برای بیمار ایجاد می شود. با توجه به نانوذرات لیپیدی، جوزف و همکاران دو فرمول نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) را برای تحویل اولانزاپین با تکنیک هموژنیزاسیون- فراصوت توسعه دادند (شکل ۳). جالب توجه است که نانوذرات پوشش داده شده قادر به کپسوله کردن اولانزاپین مشابه بدون پوشش بودند (به ترتیب ۷۲.۹۶ درصد و ۷۴.۵۱ درصد)، که می تواند نشان دهد که اولانزاپین در هسته لیپیدی نانوذره حل شده و به سطح آن متصل نشده است. احتمالاً به این دلیل است که هر دو فرمول در مقایسه با داروی آزاد، یک الگوی رهش



کنترل‌شده را تا ۴۸ ساعت ارائه کردند [۳۲]. به طور مشابه، ناتاراجان و همکاران و سود و همکاران، دو فرمولاسیون SLN را برای تحویل اولانزاپین ایجاد کردند.



شکل ۳- سنتز نانوذرات لیپیدی جامد با اولانزاپین (SLN)

ناتاراجان و همکاران SLN را با استفاده از گلیسرول مونو استئارات (GMS) یا گلیسرول تری پالمیتات (GTP) تولید کردند [۳۳]، در حالی که سود و همکاران، SLN حاوی گلیسرول مونو استئارات (GMS) یا اسید استئاریک (SA) تولید کردند [۳۴]. با توجه به نتایج، می‌توانیم ببینیم که SA اولانزاپین کمتری را نسبت به GMS-SLN به دام می‌اندازد (۳۰٪) گیر افتادن الانزاپین برای SA، ۶۲.۷٪ - ۷۰٪ برای GMS، و ۹۶.۳٪ برای GTP). این تفاوت‌ها می‌تواند به دلیل ساختار فیزیکی لیپیدهای درگیر در داخل هسته لیپیدی باشد. GTP شامل سه زنجیره کربن آلیفاتیک است که توسط نیمه گلیسرول به هم مرتبط شده‌اند، در حالی که GMS و SA فقط حاوی یک زنجیره کربن آلیفاتیک هستند. به همین دلیل، مولکول‌های GTP باعث ایجاد یک مرکز با نظم کمتر در داخل هسته SLN نسبت به GMS و SA می‌شوند، بنابراین فضا را برای ترکیب اولانزاپین در میان اسیدهای چرب باز می‌کنند. با توجه به تست‌های *in vivo*، این فرمول‌های نانو، T_{max} ، C_{max} و MRT را نسبت به اولانزاپین آزاد افزایش دادند. به طور جالبی، فرمول GTP-SLN در مطالعات ناتاراجان و همکاران، افزایش AUC ۳۸ برابری اولانزاپین در مغز را در مقایسه با داروی آزاد در طی ۲۴ ساعت نشان داد [۳۳، ۳۴].

۳.۲.۳. ایلوپریدون

ایلوپریدون به طور گسترده متابولیزه شده و متابولیت اصلی آن (P۸۸) کارایی قابل مقایسه‌ای با داروی اصلی دارد و همچنین می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند [۳۵]. طی مطالعه‌ای، یک فرمول نانو ساختار ناقل لیپیدی (NLC) برای تحویل ایلوپریدون ساخته شد [۳۶]. لازم ذکر است که NLC بازده کپسوله‌سازی ۹۶.۲۵ درصد را ارائه کرد و پس از



تجویز داخل بینی (۱ میلی گرم بر کیلوگرم ایلوپریدون) در موش های صحرایی نر ویستار، فرمول نانو-DDS افزایش ۳ برابری به دست آورد.

۴.۲.۳. لورازیدون

لورازیدون دارای حلالیت بسیار کم در آب (0.224 میلی گرم در میلی لیتر در دمای 20 درجه سانتیگراد) و اتصال به پروتئین پلاسما ($99/8$ درصد) مستقل از غلظت است. این عوامل می توانند مسئول فراهمی زیستی کم دارو (تقریباً ۹ تا ۱۹ درصد از توده تجویز شده) باشند [۳۷ و ۳۸]. برای غلبه بر این معایب، یک نانوکریستال هیدروکلراید لورازیدون تثبیت شده با هیدروکسی پروپیل متیل سلولز [۳۷] و فرمولاسیون خود امولسیون شونده [۳۹] برای تحویل لورازیدون ساخته شد. اگرچه این فرمول ها راندمان کپسولاسیون بالایی از دارو ($90\%N$) را ارائه کردند، اما بیشترین مقدار دارو ($95\%N$) در ۵ تا ۶۰ دقیقه اول آزاد شد. از آنجایی که مطالعات نشان دادند که روغن های انتخاب شده (گلیسرید کاپریلیک/کاپریک (Capmul MCM) و روغن انیسون) حل کنندگی بالاتری از لورازیدون نسبت به سایر روغن های آزمایش شده دارند، توضیح دیگری باید ارائه شود. احتمالاً، هر دوی این روغن ها در زمان امولسیون شدن، ساختار کریستالی مایع بسیار سفت و سختی را نشان می دهند، بنابراین اجازه نمی دهند که نقصی برای کپسولاسیون دارو به وجود بیاید و همچنین بار دارو در یک ساعت اول آزاد شود. با توجه به فرمول نانوکریستال، هدف محققان انتشار $85N$ درصد از بار لورازیدون در ۵ دقیقه اول برای بهبود حلالیت دارو بود. این هدف محقق شد، زیرا پس از ۶۰ دقیقه، تنها 25% لورازیدون آزاد در محیط انحلال وجود داشت، در حالی که فرمول نانوکریستال $80\%N$ دارو را در کمتر از ۱۰ دقیقه در محیط انحلال آزاد کرد.

با این حال، این روش (رها سازی بیشتر دارو در ۵ دقیقه اول) ممکن است برای اهداف درمانی مناسب نباشد، زیرا لورازیدون اتصال بالایی به پروتئین پلاسما (99.8%) مستقل از غلظت دارد. با توجه به این مسئله، یک رویکرد ایده آل این است که به طور خاص از دارو در برابر اتصال به پلاسما محافظت شود، از سد خونی مغزی (BBB) عبور کند و تنها لورازیدون را در بافت هدف، یعنی مغز آزاد کند. در این زمینه، غلظت های پایین تر از دارو نسبت به آنچه به طور سنتی در درمان اسکیزوفرنی استفاده می شود، برای تأثیرگذاری ضروری است. به طور شگفت انگیزی، Miao و همکاران نشان دادند که فرمول نانو-DDS AUC و C_{max} لورازیدون را در مقایسه با فرمول تجاری ($Latuda^{\text{®}}$) تا $2/7$ برابر افزایش داد [۴۰].

۵.۲.۳. ریسپریدون

ریسپریدون عملاً در آب نامحلول است و متابولیسم گذر اول قابل توجهی را متحمل می شود که باعث فراهمی زیستی کم و نیمه عمر پلاسما (~ 3 ساعت) می شود. محققان، پلی وینیل الکل (PVA) و فرمول لیپوزومال را برای تحویل ریسپریدون توسعه دادند [۴۱]. نتایج نشان داد که راندمان کپسولاسیون برای نانوذرات پلیمری در مقایسه با فرمول لیپوزومی برای تحویل ریسپریدون بالاتر است. در این مطالعه، فرمولاسیون PLGA از 86.6% تا 95.10% متغیر بود. همین طور، فرمولاسیون PCL از 81.4% تا 85.4% و در فرمول لیپوزومی از 29.46% تا 49.60% متغیر بود. حتی فرمول های مخلوط پلیمری راندمان کپسولاسیون بالاتری (59.02% تا 83.30%) را نسبت به فرمول لیپوزومی ارائه کردند.



درمورد رهاسازی دارو، یک فرمول PLGA نانو-DDS، ۱۹٪ تا ۳۴٪ از بار دارو را در ۳ روز اول آزاد کرده و پس از آن آزادسازی تدریجی دارو تا ۵۴٪ تا ۸۲٪ طی ۷ روز بعد ادامه می‌یابد [۲۵]. در حالی که دیگر فرمولاسیون‌ها (نانوذرات لیپوزومال، فرمول‌های دیگر مانند PLGA و PCL) طی ۲ تا ۴ ساعت اول ۴۰٪ تا ۶۰٪ از محتوای دارو را آزاد کردند.

۶.۲.۳. آریپپرازول

اگر چه آریپپرازول فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارد (تا ۸۷٪)، متابولیسم وسیعی از طریق متابولیسم کبدی و هم متابولیسم خروجی گلیکوپروتئین P را تجربه می‌کند که منجر به افزایش عوارض جانبی مرتبط با دوز می‌شود [۴۲]. برای غلبه بر این مشکل، یک نانو پلیمر PCL-DDS و یک میسل پلیمری برای تحویل آریپپرازول توسعه یافتند. نانو-DDS پلیمری در مقایسه با میسل‌های پلیمری بازدهی کمی بالاتر را نشان دادند (به ترتیب ۸۷.۲۷٪ در مقایسه با ۷۴.۵۳٪ تا ۷۹.۲۴٪). سیستم PCL یک الگوی رهاسازی پایدار ارائه کرد، در حالیکه سیستم میسل پلیمری ترکید و دارو را آزاد کرد و ۹۷.۳۷٪ از بار دارو در ۲۰ ساعت اول آزاد شد. نانو پلیمر- PCL-DDS به طور قابل توجهی، در شرایط *in vivo* و تحویل دارو از طریق بینی در C_{max} ، توزیع دارو در مغز را افزایش داد و AUC غلظت کل آریپپرازول پلاسما در موش‌های Sprague-Dawley را نسبت به تحویل داخل وریدی نانو-DDS را ۲ برابر افزایش داد.

۷.۲.۳. آسناپین

آسناپین یک داروی ضد جنون آتیپیک جدید است (به ترتیب توسط EMA و USFDA در سال ۲۰۰۹ و ۲۰۱۱ تایید شده است). با این حال، به دلیل متابولیسم گذر اول بالا، فراهمی زیستی پایینی (~۳۵٪) از طریق زیر زبانی و $\geq ۲\%$ از طریق تجویز خوراکی) و نیز اثر غذایی بالایی دارد. محققان، نانو-DDS های NLC و SLN را برای تحویل آسناپین توسعه دادند [۴۳].

هر دو نانو-DDS کارایی مشابهی را در کپسولاسیون آسناپین نشان دادند، لازم به ذکر است که راندمان کپسولاسیون NLC کمی بالاتر از SLN بود (از ۷۰.۷۳٪ تا ۸۰.۴۵٪ برای SLN و ۸۲.۴۶٪ تا ۸۴.۲۴٪ برای NLC). همان طور که قبلاً اشاره شد، از NLC راندمان کپسولاسیون بالاتری انتظار می‌رود، زیرا به دلیل وجود روغن در هسته ی جامد، حاوی مقادیر بیشتری از نقص کریستالی به دلیل وجود روغن در هسته جامد است.

۷۰٪ از مقدار آسناپین در ۱۲ ساعت اول و ۹۰٪ از مقدار دارو در ۲۴ ساعت اول (به ترتیب برای SLN و NLC) آزاد می‌شود. محققان این نتایج را جالب توجه خواندند، زیرا انتظار می‌رود فرمول NLC مقادیر کمتری از آسناپین را در مقایسه با فرمول‌های SLN آزاد کند. با این حال برای این موضوع، یک توضیح ممکن است مربوط به مقدار روغن اضافه شده به فرمول NLC باشد. احتمالاً مقدار روغن اضافه شده (۱۶۰ میلی گرم از اسید اولئیک) ممکن است در فرمولاسیون NLC آنقدر کم باشد که نقص کریستالی کافی را ایجاد نکند و در الگوی رهاسازی نانووذرات دخالتی نداشته باشد، در نتیجه تفاوت بسیار کمی نسبت به فرمولاسیون SLN دارد. فرمول SLN آسناپین AUC را ۵ تا ۵ برابر افزایش داد، در



حالی که NLC اصلاح شده با GC در مقایسه با داروی آزاد، AUC را در مقایسه با داروی رایگان ۲/۳ برابر افزایش داد. همچنین فرمولاسیون SLN نیز C_{max} را ۲ برابر افزایش داد. شایان به ذکر است که هر دو فرمول، میزان آسانپین را نسبت به داروی آزاد در مغز افزایش دادند (۴ برابر برای فرمول NLC و ۳ برابر برای فرمول SLN).

۱۲. نتیجه‌گیری

همانطور که در این مقاله نشان داده شده است، نانوروانپزشکی قادر به توسعه دستگاه‌هایی است که قادر به تشخیص سطوح دوپامین و سروتونین در بیماران هستند، که به خودی خود می‌تواند تشخیص فعلی اسکیزوفرنی و همچنین سیستم‌های جدید دارورسانی در اندازه نانو (nano-DDS) را در درمان اسکیزوفرنی با افزایش اثر بخشی داروهای سنتی بهبود بخشد. علاوه بر این، نانو روانپزشکی می‌تواند به روش‌های جدیدی برای شناسایی نشانگرهای زیستی جدید اسکیزوفرنی، چه در سطح پروتئین یا ژن و درمان‌های جایگزین در کلینیک‌ها کمک کند. نانو روانپزشکی پتانسیل زیادی برای ایجاد انقلابی در استانداردهای تشخیصی و درمانی واقعی اسکیزوفرنی دارد. در واقع، قبلاً در نانو روانپزشکی، یک درمان جدید اسکیزوفرنی را تولید شده است که توسط FDA برای استفاده بالینی در سال ۲۰۰۹ تأیید شد. در نهایت، تخمین زده شده است که اگر این دستگاه‌ها بتوانند وارد بازار شوند، می‌توان در حدود ۲ میلیارد دلار در بخش روانپزشکی در کوتاه مدت صرفه جویی کرد.

۱۲. مراجع

۱. Bhojani, M. S., Dort, M. V., Rehemtulla, A., Ross, B. D. (۲۰۱۰), "Targeted imaging and therapy of brain cancer using theranostic nanoparticles", *Mol Pharm*, ۷ (۶), pp ۱۹۲۱-۱۹۲۹.
۲. Cheng, Y., Morshed, R. A., Auffinger, B., Tobias, A. L., Lesniak, M. S. (۲۰۱۴), "multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy", *Adv Drug Deliv Rev*, ۶۶ (۱), pp ۴۲-۵۷.
۳. Dening, T. J., Rao, S., Thomas, N., Prestidge, C. A. (۲۰۱۶), "Oral nanomedicine approaches for the treatment of psychiatric illnesses", *J Control Release*, ۲۲۳ (۱), pp ۱۳۷-۱۵۶.
۴. Nascimento, J. M., Martins-De-Souza D. (۲۰۱۵), "The proteome of schizophrenia", *NPJ Schizophr*, ۱ (۱), pp ۱۴۰۰۳.
۵. Zaidi, S. A. (۲۰۱۸), "Development of molecular imprinted polymers based strategies for the determination of Dopamine", *Sensors and Actuators B-Chemical*, ۲۶۵ (۳), pp ۴۸۸-۴۹۷.
۶. Li, C., Chen, X., Zhang, Z., Tang, J., Zhang, B. (۲۰۱۸), "Gold nanoparticle-DNA conjugates enhanced determination of dopamine by aptamer-based microcantilever array sensor", *Sensors and Actuators B-Chemical*, ۲۷۵ (۱), pp ۲۵-۳۰.



۷. Radaic, A., de Jesus, M. B. (۲۰۱۸), "Solid lipid nanoparticles release DNA upon endosomal acidification in human embryonic kidney cells", *Nanotechnology*, ۲۹ (۳۱), pp ۱-۱۰.
۸. Shobin, L. R., Sastikumar, D., Manivannan, S. (۲۰۱۴), "Glycerol mediated synthesis of silver nanowires for room temperature ammonia vapor sensing", *Sensors Actuators A Phys*, ۲۱۴ (۱), pp ۷۴-۸۰.
۹. Liao, C., Zhang, M., Niu, L., Zheng, Z., Yan, F. (۲۰۱۴), "Organic electrochemical transistors with graphene-modified gate electrodes for highly sensitive and selective dopamine sensors", *J Mater Chem B*, ۲ (۲), pp ۱۹۱-۲۰۰.
۱۰. Qia, T., Yu, C., Zhou, X., Wu, S., Shen, J. (۲۰۱۴), "Au nanoparticles decorated polypyrrole/reduced graphene oxide hybrid sheets for ultrasensitive dopamine detection", *Sensors and Actuators B-Chemical*, ۱۹۳ (۱), pp ۷۵۹-۶۳.
۱۱. Iswarya, C. N., Daniel, S. C. G. K., Sivakumar, M. (۲۰۱۷), "Studies on L-histidine capped Ag and Au nanoparticles for dopamine detection", *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, ۷۵ (۱), pp ۳۹۳-۴۰۱.
۱۲. Leng, Y., et al. (۲۰۱۵), "Gold-nanoparticle-based colorimetric array for detection of dopamine in urine and serum", *Talanta*, ۱۳۹ (۱), pp ۸۹-۹۵.
۱۳. Anithaa, A. C., Asokan, K., Sekar, C. (۲۰۱۷), "Highly sensitive and selective serotonin sensor based on gamma ray irradiated tungsten trioxide nanoparticles", *Sensors and Actuators B-Chemical*, ۲۳۸ (۱), pp ۶۶۷-۷۵.
۱۴. Shimabukuro, M., et al. (۲۰۰۷), "Global hypomethylation of peripheral leukocyte DNA in male patients with schizophrenia: a potential link between epigenetics and schizophrenia", *Psychiatr Res*, ۴۱ (۱۲), pp ۱۰۴۲-۱۰۴۶.
۱۵. Bailey, V. J., et al. (۲۰۰۹), "MS-qFRET: a quantum dot-based method for analysis of DNA methylation", *Genome Res*, ۱۹ (۸), pp ۱۴۵۵-۱۴۶۱.
۱۶. Bailey, V. J., et al. (۲۰۱۰), "DNA methylation detection using MS-qFRET, a quantum dot-based nanoassay", *Methods*, ۵۲ (۳), pp ۲۳۷-۲۴۱.
۱۷. Dazzan P., et al. (۲۰۰۵), "Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study", *Neuropsychopharmacology*, ۳۰ (۴), pp ۷۶۵-۷۷۴.
۱۸. Meltzer, H., (۲۰۰۴), "What's atypical about atypical antipsychotic drugs?" *Curr Opin Pharmacol*, ۴ (۱), pp ۵۳-۵۷.
۱۹. Huang, X., Brazel, C. S. (۲۰۰۱), "On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems", *J Control Release*, ۷۳ (۲-۳), pp ۱۲۱-۱۳۶.
۲۰. de Azevedo, C. R., et al. (۲۰۱۷), "Modeling of the burst release from PLGA micro and nanoparticles as function of physicochemical parameters and formulation characteristics", *Int J Pharm*, ۵۳۲ (۱), pp ۲۲۹-۲۴۰.



۲۱. Ife, A. F., Harding, I. H., Shah, R. M., Palombo, E. A., Eldridge, D. S. (۲۰۱۸), “Effect of pH and electrolytes on the colloidal stability of stearic acid-based lipid nanoparticles”, *J Nanopart Res*, ۲۰ (۱۲).
۲۲. Ball, R. L., Bajaj, P., Whitehead, K. A. (۲۰۱۸), “Oral delivery of siRNA lipid nanoparticles: fate in the GI tract”, *Sci Rep*, ۸ (۱), pp ۲۱۷۸.
۲۳. Dong, B., Hadinoto, K. (۲۰۱۷), “Amorphous nanoparticle complex of perphenazine and dextran sulfate as a new solubility enhancement strategy of antipsychotic perphenazine”, *Drug Dev Ind Pharm*, ۴۳ (۶), pp ۹۹۶-۱۰۰۲.
۲۴. Venkateswarlu, V., Manjunath, K. (۲۰۰۴), “Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles”, *J Control Release*, ۹۵ (۳), pp ۶۲۷-۳۸.
۲۵. Panda, A., Meena, J., Katara, R., Majumdar, D. K. (۲۰۱۶), “Formulation and characterization of clozapine and risperidone co-entrapped spray dried PLGA nanoparticles”, *Pharm Dev Technol*, ۲۱ (۱), pp ۴۳-۵۳.
۲۶. Seju, U., Kumar, A., Sawant, K. K. (۲۰۱۱), “Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: in vitro and in vivo studies”, *Acta Biomater*, ۷ (۱۲), pp ۴۱۶۹-۴۱۷۶.
۲۷. Lukasiewicz, S., et al. (۲۰۱۶), “Encapsulation of clozapine in polymeric nanocapsules and its biological effects”, *Colloid Surf B*, ۱۴۰ (۱), pp ۳۴۲-۳۵۲.
۲۸. Manjunath, K., Venkateswarlu, V. (۲۰۰۵), “Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of clozapine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration”, *J Control Release*, ۱۰۷ (۲), pp ۲۱۵-۲۲۸.
۲۹. Alzubaidi, A. F. A., El-Helw, A-R. M., Ahmed, T. A., Ahmed, O. A. A. (۲۰۱۷), “The use of experimental design in the optimization of risperidone biodegradable nanoparticles: in vitro and in vivo study”, *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, ۴۵ (۲), pp ۳۱۳-۳۲۰.
۳۰. Vieira, S. M., et al. (۲۰۱۶), “A surface modification of clozapine-loaded nanocapsules improves their efficacy: a study of formulation development and biological assessment”, *Colloid Surf B*, ۱۴۵ (۱), pp ۷۴۸-۷۵۶.
۳۱. Lukasiewicz, S., et al. (۲۰۱۷), “The interaction of clozapine loaded nanocapsules with the hCMEC/D۳ cells — in vitro model of blood brain barrier”, *Colloid Surf B*, ۱۵۹ (۱), pp ۲۰۰-۲۱۰.
۳۲. Joseph, E., Reddi, S., Rinwa, V., Balwani, G., Saha, R. (۲۰۱۷), “Design and in vivo evaluation of solid lipid nanoparticulate systems of olanzapine for acute phase schizophrenia treatment: Investigations on antipsychotic potential and adverse effects”, *Eur J P Pharm Sci*, ۱۰۴ (۱), pp ۳۱۵-۳۲۵.



۳۳. Natarajan, J., Baskaran, M., Humtsoe, L. C., Vadivelan, R., Justin, A. (۲۰۱۷), "Enhanced brain targeting efficacy of olanzapine through solid lipid nanoparticles", *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, ۴۵ (۲), pp ۳۶۴-۳۷۱.
۳۴. Sood, S., Jawahar, N., Jain, K., Gowthamarajan, K., Meyyanathan, S. N. (۲۰۱۳), "Olanzapine loaded cationic solid lipid nanoparticles for improved oral bioavailability", *Curr Nanosci*, ۹ (۱), pp ۲۶-۳۴.
۳۵. Jain, K. K. (۲۰۰۰), "An assessment of iloperidone for the treatment of schizophrenia", *Expert Opin Investig Drugs*, ۹ (۱۲), pp ۲۹۳۵-۲۹۴۳.
۳۶. Mandpe, L., Pokharkar, V. (۲۰۱۳), "Targeted brain delivery of iloperidone nanostructured lipid carriers following intranasal administration: in vivo pharmacokinetics and brain distribution studies", *J Nanopharm Drug Deliv*, ۱ (۲), pp ۲۱۲-۲۲۵.
۳۷. Shah, S., Parmar, B., Soniwala, M., Chavda, J. (۲۰۱۶), "Design, optimization, and evaluation of lurasidone hydrochloride nanocrystals", *AAPS Pharm Sci Tech*, ۱۷ (۵), pp ۱۱۵.
۳۸. Greenberg, W. M., Citrome, L. (۲۰۱۷), "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lurasidone hydrochloride, a second-generation antipsychotic: a systematic review of the published literature", *Clin Pharmacokinet*, ۵۶ (۵), pp ۴۹۳-۵۰۳.
۳۹. Dondapati, D., Srimathkandala, M. H., Sanka, K., Bakshi, V. (۲۰۱۶), "Improved solubility and dissolution release profile of lurasidone by solid self-nanoemulsifying drug delivery system", *Anal Chem Lett*, ۶ (۱), pp ۸۶-۹۷.
۴۰. Miao, Y., Sun, J., Chen, G., Lili, R., Ouyang, P. (۲۰۱۵), "Enhanced oral bioavailability of lurasidone by self-nanoemulsifying drug delivery system in fasted state", *Drug Dev Ind Pharm*, ۴۲ (۸), pp ۱۲۳۴-۱۲۴۰.
۴۱. Narayan R, et al. (۲۰۱۶), "Development of risperidone liposomes for brain targeting through intranasal route", *Life Sci*, ۱۶۳ (۱), pp ۳۸-۴۵.
۴۲. Patil, P.H., Wankhede, P. R., Mahajan, H. S., Zawar, L. R. (۲۰۱۸), "Aripiprazole-loaded polymeric micelles: fabrication, optimization and evaluation using response surface method", *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*, ۱۲ (۱), pp ۵۳-۶۴.
۴۳. Singh, S. K., et al. (۲۰۱۸), "Glycol chitosan functionalized asenapine nanostructured lipid carrier for targeted brain delivery: pharmacokinetic and teratogenic assessment", *Int J Biol Macromol*, ۱۰۸ (۱), pp ۱۰۹۲-۱۱۰۰.